

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Карпюка Владимира Борисовича «Применение стромально-васкулярной
фракции жировой ткани в восстановительно-реконструктивной хирургии
полости рта (экспериментальное и клиническое исследование)»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.14 – стоматология

Актуальность исследования

В структуре стоматологической заболеваемости воспалительно-деструктивные процессы челюстей считаются одними из самых распространенных заболеваний и являются основной причиной развития острых воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, которые не только приводят к формированию костных и мягкотканевых дефектов с функциональными и эстетическими проявлениями, но и могут являться причиной развития системных заболеваний, а также острых гнойных осложнений, представляющих угрозу для жизни больных. В структуре воспалительных заболеваний далеко не последнее место занимают и пародонтальные патологии. Многообразие нарушений функционирования пародонтального комплекса и организма в целом приводит к затруднению процессов заживления на хирургическом этапе лечения заболевания. И несмотря на большое количество научных исследований лечение хронических воспалительных заболеваний пародонта остаётся одной из основных проблем современной стоматологии. Другой не менее важной задачей стоматологии современного периода является внедрение и совершенствование ортопедического лечения при частичном или полном отсутствии зубов с использованием дентальных имплантатов. Однако, при широкой распространенности и востребованности дентальной имплантации, все чаще приходится сталкиваться с проблемой недостаточного количества и низкого качества костной ткани в зоне предполагаемой операции. Процесс резорбции альвеолярной кости связан с удалением зуба и является физиологической

реакцией на нарушение функционально-анатомических отношений между периодонтом зуба и стенками альвеолы. После первичного ремоделирования костного профиля за счет внешней поверхности, что приводит к горизонтальному изменению анатомической структуры челюсти, регистрируется отрицательная динамика вертикального размера альвеолярного гребня, причем максимальная интенсивность резорбтивных процессов как твердых, так и мягких тканей отмечается в первые 3 месяца после удаления, а через год может достигать до 50 процентов первоначального объема. В связи с этим весьма важной является разработка новых высоко результативных способов костной пластики дефектов челюстей, позволяющих расширить показания к использованию дентальных имплантатов в условиях дефицита костной ткани и добиться полной стоматологической реабилитации пациентов.

Многообразие и распространенность патологических процессов, приводящих к формированию костных дефектов челюстей, обуславливают высокую потребность в выполнении костнопластических вмешательств в практике хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Существующие сегодня способы, включая замещение утраченных тканей ауто-, алло- и ксенотрансплантатами, направленную костную регенерацию, дистракционный остеогенез, имеют ограничения и недостатки.

Использование стволовых остеогенных клеток и созданных на их основе тканеинженерных эквивалентов давно привлекает внимание специалистов, занимающихся проблемой регенерации костной ткани. Перспективность такого подхода подтверждается многочисленными научными публикациями, однако до рутинного применения клеточных технологий в повседневной практике предстоит проделать еще много исследовательской работы. Диссертация В.Б. Карпюка – своевременный и важный шаг в этом направлении. Актуальность настоящей работы бесспорна.

Достоверность и новизна результатов исследований, изложенных в диссертации

Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом экспериментального материала, репрезентативной выборкой клинических наблюдений, наличием групп сравнения, использованием современных методов диагностики и лечения, обработкой полученных данных корректными статистическими приемами.

Представленные в работе результаты тщательно документированы, достаточно полно и наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками.

Достоверность подтверждается патентами, сведениями о практическом использовании полученных автором диссертации научных результатов.

Новизна работы существенна. В экспериментальной части диссертационного исследования автором получены новые данные, доказывающие рабочую гипотезу о возможности стимуляции остеогенеза путем введения в область дефекта свежевыделенной из жировой ткани стромально-васкулярной фракции. Результаты эксперимента легли в основу изобретения нового способа остеопластики с применением стромальных клеток жировой ткани, приоритетность которого подтверждена патентом РФ.

Клинической апробации предшествовала значительная методологическая работа. Автором разработана и представлена стандартизованная, малоинвазивная методика получения персонифицированного минимально манипулированного клеточного материала для клинического применения в регенеративных целях – аутологичной стромально-васкулярной фракции жировой ткани. Высокое содержание в материале жизнеспособных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток подтверждено цитологическими, культуральными, иммуноцитохимическими тестами.

Инновацией является методика подготовки полнофункционального костнопластического материала, состоящего из остеокондуктивного биорезорбируемого остеозамещающего матрикса, способных к остеогенной

дифференцировке стромальных клеток жировой ткани, и источника естественных остеоиндуктивных стимулов в виде аутологичной костной крошки.

Разработан и исчерпывающе протестирован алгоритм новой клеточно-потенцированной технологии восстановления аппарата зубодесневого прикрепления при хроническом пародонтите средней и тяжелой степени, замещения больших дефектов челюстных костей после удаления кистозных образований одонтогенного генеза, восстановления объема костной ткани при атрофии альвеолярного гребня челюстей.

Впервые представлены результаты комплексного анализа клинических, функциональных, рентгенологических, морфологических показателей качества восстановительно-реконструктивного хирургического лечения сравниваемых групп пациентов, доказывающие более высокую эффективность разработанных клеточно-потенцированных способов по сравнению с текущими общепринятыми как в ближайшем, так и отдаленном периодах наблюдения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации не вызывают сомнений в обоснованности. Для проверки рабочей гипотезы автором создается экспериментальная модель, позволяющая выявить закономерности регенерации костной ткани в условиях внесения в костную рану аутологичной стромально-васкулярной фракции жировой ткани. Безукоризненная методология эксперимента, современные методы оценки результатов, статистическая обработка цифрового материала, богатое иллюстративное содержание делают убедительными выводы автора о высоких регенераторных свойствах фракции.

Автором дана подробная характеристика достаточного по объему клинического материала, примененных современных диагностических методов, способов хирургического лечения и их результатов. В соответствии с

принципами доказательной медицины выводы о клинической эффективности нового метода лечения автор делает на основании сравнительного анализа данных двух репрезентативных групп, различающихся по единственному признаку – наличию в хирургическом проколе этапа аутотрансплантации стромально-васкулярной фракции жировой ткани. Это, несомненно, способствует высокой степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в клинической части диссертации.

Научная и практическая значимость результатов исследования

На основании анализа большого массива научной литературы автор обосновывает перспективность биотехнологического направления в совершенствовании хирургических технологий восстановления костной ткани. В отличие от известных прототипов автор предлагает в качестве клеточной поддержки остеорегенераторного процесса использовать не культуру клеток, полученную *ин витро*, а гетерогенную популяцию нативных стромальных клеток жировой ткани. Такой подход снимает многие вопросы биобезопасности, значительно облегчает внедрение клеточной технологии в сферу практического здравоохранения.

Представленные оригинальные и приоритетные результаты исследования имеют исключительно важное практическое значение, так как четко обосновывают целесообразность включения аутотрансплантации стромально-васкулярной фракции в арсенал регенеративных хирургических технологий для более эффективного лечения ряда стоматологических заболеваний. Практические рекомендации, в которых уточняются показания и детализируется технология использования фракции применительно к каждой вошедшей в исследование нозологии, несомненно, будут востребованы многими специалистами.

Оценка содержания диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, трех глав собственных

исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, описания перспектив дальнейшей разработки темы, указателя литературы и приложений.

Во «Введении» на основании анализа достаточного количества литературных источников обоснована актуальность и новизна проведенного исследования, конкретно сформулированы цель и задачи, доказана научная и практическая значимость полученных результатов, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В «Обзоре литературы» проведен анализ имеющихся сведений по проблеме. Автором основательно анализируются традиционные подходы в восстановительной хирургии опорных тканей челюстно-лицевой области, даётся научное обоснование необходимости дальнейшего усовершенствования технологии хирургических вмешательств с учетом местных анатомо-физиологических особенностей и фундаментальных закономерностей регенерации биологических тканей.

В главе "Материалы и методы исследования" автором дана подробная характеристика достаточного по объему экспериментального и клинического материалов, а также примененных современных методов исследования и диагностики, способов хирургического лечения пациентов основной и контрольной групп. Проведение экспериментов организовано корректно, в строгом соответствии с правилами, регламентирующими проведения работ с использованием экспериментальных животных. Все пациенты, включенные в клиническую часть исследования, подписали добровольное информированное согласие. Приводится ссылка на положительное заключение локального этического комитета Ставропольской государственной медицинской академии. Представленные в главе общий дизайн исследования, критерии отбора пациентов, критерии оценки эффективности лечения свидетельствуют о высоком научно-методологическом уровне работы.

В «Третьей главе» приводятся результаты экспериментально-гистологического исследования регенерации костной ткани при использовании

трансплантации аутологичной стромально-васкулярной фракции жировой ткани, проведен сравнительный анализ особенностей репаративного остеогенеза в традиционных условиях. Автором доказано, что трансплантация фракции способствует восстановлению целостности кости.

В «Четвертой главе» приводятся результаты тестирования полученных по собственному протоколу образцов стромально-васкулярной фракции, подтверждающие наличие в ней жизнеспособных мультипотентных стромальных клеток.

«Пятая глава» посвящена результатам применения стромально-васкулярной фракции жировой ткани в хирургической практике. Приводится хорошо систематизированный в таблицах цифровой материал сравниваемых групп, динамика наиболее важных параметров показана в виде диаграмм, что облегчает анализ. Глава иллюстрирована достаточным количеством фотографий, рентгенограмм, изображений микропрепаратов с использованием современных методов диагностики. В обсуждении автор приводит убедительные доказательства целесообразности использования стромально-васкулярной фракции при лечении остеодеструктивных форм хронического пародонтита, замещении объемных дефектов челюстей после удаления одонтогенных кистозных образований, аугментации и реконструкции кости при атрофии челюстного альвеолярного гребня. Наиболее ценными представляются результаты сравнительного гистоморфологического изучения тканевого регенерата после клеточно-потенцированных и стандартных реконструктивных технологий. Здесь же представлен ряд аргументированных положений о возможных механизмах положительного эффекта изучаемого регенеративного ресурса, преимуществах авторского подхода над известными прототипами, представлены отдаленные результаты, а также освещен ряд практических аспектов современной стоматологической помощи в свете новых возможностей.

В «Заключении» автор подытоживает обсуждение результатов работы как единого цельного исследования, в котором экспериментальный и клинический разделы логически связаны.

«Выводы» вытекают из содержания исследований автора и четко отвечают на поставленные задачи.

В практических рекомендациях приводится детализация методик по получению и применению стромально-васкулярной фракции жировой ткани в восстановительно-реконструктивной хирургии полости рта. Они обоснованы и подкреплены большим клиническим материалом.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты настоящего диссертационного исследования могут широко использоваться в практике медицинских учреждений стоматологического профиля и в практике челюстно-лицевой хирургии. Теоретические положения рекомендуется включить в учебную программу подготовки стоматологов и челюстно-лицевых хирургов в рамках специалитета и последипломного образования.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

Количество и качество научных публикаций соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

По материалам диссертации опубликована 41 работа, в том числе 21 статья в научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для апробации материалов диссертационных работ. Получены два патента РФ на изобретения.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на многочисленных научно-практических конференциях разного уровня, в том

числе на международных форумах профессиональных сообществ хирургов и стоматологов.

Автореферат точно отражает основные положения диссертации и полностью соответствует требованиям ВАК.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте имеются отдельные стилистические неточности, опечатки, отмечается некоторая перегруженность списка литературы. Указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

В качестве дискуссии имеется несколько вопросов к соискателю:

1. В группы исследований Вы включили пациентов с сопутствующей патологией (32,9 %), в том числе и заболеваниями эндокринной системы. Были выявлены Вами какие-либо различия при оценке биологических особенностей стромально-васкулярной фракции жировой ткани у таких пациентов? И отмечали ли Вы в своей работе закономерность развития осложнений в обеих группах исследования в зависимости от наличияотягощенного анамнеза и вредных факторов (в частности – употребление табака) на интенсивность процессов регенерации кости и восстановление мягких тканей?

2. Чем обосновано широкое разнообразие используемых барьеров и костнопластических материалов различного происхождения при реконструкции альвеолярного гребня челюстей, и как этот выбор повлиял на Ваши результаты как в основной, так и в контрольной группах исследования?

Заключение

Диссертационная работа Карпюка Владимира Борисовича на тему «Применение стромально-васкулярной фракции жировой ткани в восстановительно-реконструктивной хирургии полости рта (экспериментальное и клиническое исследование)» является завершенной научно-квалификационной

работой, выполненной лично автором. Содержит новое решение актуальной проблемы по повышению эффективности хирургического лечения пациентов с остеодеструктивными и остеодегенеративными процессами костной ткани челюстей, имеет существенное значение для теоретических и практических аспектов стоматологии. Основные научные положения диссертации соответствуют п.3 «Изучение проблем хирургической стоматологии с разработкой методов диагностики и лечения заболеваний челюстно-лицевой области» паспорта специальности 14.01.14 – стоматология.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения учёных степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой
хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
с курсом пластической хирургии
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Дурново Евгения Александровна

603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1,
тел.: +7-831-439-09-43, эл. почта: rector@pimn.ru

Подпись д.м.н., профессора Е.А. Дурново ЗАВЕРЯЮ
Зав.научной частью ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, к.м.н.



Е.Д. Божкова

27.01.2020

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Карпюка Владимира Борисовича «Применение стромально-васкулярной фракции жировой ткани в восстановительно-реконструктивной хирургии полости рта (экспериментальное и клиническое исследование)» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология, представленной для защиты в диссертационный совет Д208.038.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Седина, дом 4, (861)2625018)

№	Фамилия Имя Отчество рецензента	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников, № свидетельства)	Учёное звание	Шифр специальности (отрасли науки) в диссертационном совете (с указанием отраслей; соответствующего периода; отраслей и сфер деятельности)
1	2	3	4	5	6	7
1	Дурново Евгения Александровна		ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно- лицевой хирургии с курсом пластической хирургии	доктор медицинских наук 14.01.14 – стоматология	профессор	
Данные о научной деятельности по заявленной научной специальности за 5 лет (по теме рецензируемой диссертации)						
а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в			1. Ryabova, D.A., Orlinskaya, N.Y., Tsybusov, S.N., Homutinnikova, N.E., Lapshin, R.D., Durnovo, E.A. Application of polymer phospholipid matrix for closing open wounds on oral			

<p>международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.</p>	<p>mucosa. <i>Sovremennye Tehnologii v Medicine</i>. 2016. 8(1), с. 55-61. (IF 0,754) (Scopus, Web of Science)</p> <p>2. Durnovo, E.A., Marochkina, M.S., Shashurina, S.V., Gljavina, I.A., Yanin, D.V. Possibilities of resonant near-field ultra-high-frequency tomography in the diagnosis of oral mucosa conditions during gingival recessions surgery. <i>Stomatologiya</i>. 2018. 97(5), с. 41-47. (IF 0,831). (Scopus, Web of Science). DOI: 10.17116/stomat20189705141</p> <p>3. Durnovo, E.A., Riabova, D.A., Orlinskaya, N.Y., Khomutinnikova, N.E. Experimental and clinical study of the effectiveness of polymeric membrane in surgical interventions on the oral mucosa. <i>Stomatologiya</i>. 2018. 97(5), с. 48-53. (IF 0,831). (Scopus, Web of Science). DOI: 10.17116/stomat20189705148</p> <p>4. Khomutinnikova, N.E., Durnovo, E.A., Mishina, N.V., Vyseltzeva, Y.V. Short- and long-term results of orbital floor fractures treatment. <i>Stomatologiya</i>. 2018. 97(5), с. 54-58 (IF 0,831). (Scopus, Web of Science). DOI: 10.17116/stomat20189705154</p> <p>5. Durnovo, E.A., Fedorichev, A.O., Homutinnikova, N.E. Modern view on the problem of oroantral fistula closure: literature review/ <i>Stomatologiya</i> 98(2), с. 76-80 (IF 0,831). (Scopus, Web of Science). DOI: 10.17116/stomat20199802176</p>
<p>б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании данных библиографической базы данных научных публикаций российских</p>	<p>1. Дурново Е.А., Дьякова М.В. Динамика эстетических параметров альвеолярного гребня в зависимости от сроков удаления зубов в зоне улыбки/ <i>Российский вестник дентальной имплантологии</i>. 2019. № 1-2(43-44), С. 15-21. (Импакт-фактор 0,0)</p> <p>2. Дурново Е.А., Беспалова Н.А., Андреева М.В., Корсакова А.И. Современный взгляд на проблему эстетической реабилитации пациентов с использованием дентальных имплантатов. // <i>Современные проблемы науки и образования</i>. - 2017. - № 5. - С. 65. (Импакт-фактор 0,328)</p> <p>3. Столяров М.В., Любовцева Л.А., Дурново Е.А., Московский А.В., Трубин В.В. Морфофункциональная оценка послеоперационных дефектов челюсти после проведения зубосохраняющих операций. / <i>Медицинский альманах</i>. - 2018. - № 2 (53). - С. 57-63. (Импакт-фактор 0,474)</p> <p>4. Дурново Е.А., Беспалова Н.А., Андреева М.В., Корсакова А.И. Современный взгляд на проблему эстетической реабилитации пациентов с использованием дентальных имплантатов. / <i>Современные проблемы науки и образования</i>. - 2017. - № 5. - С. 65. (Импакт-фактор 0,328)</p>

учёных - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ). (Указать выходные данные)	5. Пути достижения стабильности мягких тканей в области зубов и имплантатов/ Беспалова Н.А., Янова Н.А., Рунова Н.Б., Дурново Е.А.// Российский вестник дентальной имплантологии. 2016. № 1 (33). С. 52-59. (Импакт-фактор 0,0)
в) Общее число ссылок на публикации кандидата в члены диссертационного совета в РИНЦ	Цитируемость (за весь период творческой деятельности) в Scopus/ Web of Science / РИНЦ - 13/3/397 Индекс Хирша в Scopus/ Web of Science / РИНЦ = 2/1/9
г) Участие с приглашёнными докладами на международных конференциях. (Указать тему доклада, а также название, дату и место проведения конференции)	1. Дурново Е.А., Андреева М.В., Клочков А.С. «Особенности реабилитации больных с частичной потерей зубов в эстетически значимой зоне». XXI Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. «Новые технологии в стоматологии», 11-13 мая 2016г., Россия, г. Санкт-Петербург 2. Durnovo E.A. «Achieving long-term predictable outcomes in implant placement». The 5 International Implantology Week «Dental Revolution» Leading Ladies In Dentistry, 02.05-07.05.2017, Германия, Баден-Баден 3. Дурново Е.А., Федоричев А.О. «К вопросу о пластике ороантрального сообщения при лечении хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита». XXII Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии», 16-18 мая 2017, Россия, г. Санкт-Петербург. 4. Глявина И.А., Дурново Е.А., Косюга С.Ю., Галка А.Г., Костров А.В. «Динамическое наблюдение за заживлением операционной раны после реконструктивной хейлопластики». VI Международная научно-практическая конференция «Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения». 21.11. 2019г., Россия, г. Москва.
д) Рецензируемые монографии по тематике, отвечающей заявленной научной специальности. (Указать выходные данные, тираж).	1. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области/ Дурново Е.А., Беспалова Н.А., Яременко А.И., Соловьев М.М., Рунова Н.Б., Панин А.М., Чувилкин В.И., Харитонов Д.Ю., Губин М.А., Харитонов Ю.М., Громов А.Л.// В книге: Челюстно-лицевая хирургия. Национальное руководство. Под редакцией А.А. Кулакова. Москва, "ГЭОТАР-Медиа", 2019. С. 109-258. 2. Durnovo E.A./ Horizontal bone augmentation: Achieving long-term predictable outcomes in implant placement.// ESTHETICS IN DENTISTRY –London, Quintessence Publishing Co., Ltd, 2016. С. 271-297. ISBN 978-1-85097-293-8
е) Препринты, размещённые в	

международных исследовательских
сетях. (Указать электронный адрес
размещения материалов)

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой хирургической стоматологии
и челюстно-лицевой хирургии с курсом пластической хирургии
Федеральное ГБОУ ВО «Приволжский исследовательский
медицинский университет» Минздрава России,
д.м.н., профессор

Евгения Александровна Дурново

Доктор медицинских наук по специальности 14.01.21 - Стоматология

Подпись д.м.н., профессора Е.А. Дурново ЗАВЕРЯЮ
зав. научной частью ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
к.м.н.



Е.Д. Божкова

11.11.2019